



# ПІЗНІЙ НЕОНАТАЛЬНИЙ СЕПСИС

**Тетяна Мавропуло**

## **Визначення пізнього неонатального сепсису (ПНС)**

Термін «неонатальний сепсис» використовується для позначення системного стану бактеріального походження, пов'язаного з гемодинамічними змінами та системними клінічними проявами [1]. Незважаючи на роки досліджень, залишається актуальною проблема його консенсусного визначення.

По-перше, традиційно визначення сепсису потребує виділення патогена зі стерильної в нормі рідини організму. Але існує й поняття «клінічного сепсису» (тобто сепсису з негативною культурою крові або без визначення такої культури). Крім того, клінічна різниця між сепсисом з виявленням патогеном та сепсисом з невідомим патогеном невелика.

По-друге, оскільки клінічні особливості сепсису можуть бути індуковані сильними прозапальними цитокінами, то для опису сепсису використовується термін «синдрому системної запальної відповіді». Але інвазивні інфекції можуть ма-

Неонатальний сепсис, перш за все у дітей з дуже малою масою при народженні (ДММТ), є важливою причиною захворюваності і смертності, а також незалежним чинником ризику негативних віддалених наслідків. Кілька попередніх публікацій журналу були присвячені сепсису новонароджених, але вони стосувались, головним чином, раннього неонатального сепсису

ти місце у майже асимптоматичних новонароджених.

По-третє, визначення неонатального сепсису ускладнюється існуванням неінфекційних захворювань, що за своїми проявами нагадують сепсис, особливо у недоношених немовлят з ДММТ, а також відсутністю оптимальних діагностичних тестів [1-3].

Згідно часу і способу зараження, ми можемо розрізнити ранній сепсис новонародженого, діагностований протягом перших 72 годин життя (або перших 7 днів життя), і пізній неонатальний сепсис (ПНС), коли інфекція проявляється пізніше.

При ПНС має місце постнатальне зараження (можлива й інфекція,

пов'язана з пологами, але з відстроченими клінічними проявами) [1-3]. Для новонароджених, які потребують тривалої госпіталізації (діти з екстремально малою масою при народженні), визначення ПНС може застосовуватися до будь-якого епізоду сепсису після перших 7 днів життя і до виписки зі стаціонару незалежно від віку на час епізоду (сепсис, що розвивається після тримісячного віку, «дуже пізній») [4].

## **Частота**

Інформація про загальну частоту випадків неонатального сепсису є різною для неонатальних відділень країн з високим рівнем доходу й країн з низьким та середнім рівнем дохо-

**Табл. 1. Результати досліджень, присвячених вивченню факторів ризику ПНС**

Дослідження	Фактор ризику
Samuelsson, A., Isaksson, B., Hanberger, H., Olhager, E. Late-onset neonatal sepsis, risk factors and interventions: an analysis of recurrent outbreaks of <i>Serratia marcescens</i> , 2006–2011. <i>J Hosp Infect.</i> 2014; 86: 57–63 [7]	Ризик ПНС прямо пов'язаний з тривалістю використання центральних венозних/пупочних катетерів та вентиляційної терапії. Передчасний розрив мембран, лихоманка під час пологів і тривалість безперервного дихання під позитивним тиском у дихальних шляхах не впливали на частоту ПНС
Kung, Y.H., Hsieh, Y.F., Weng, Y.H., Lien, R.I., Luo, J., Wang, Y. et al. Risk factors of late-onset neonatal sepsis in Taiwan: a matched case-control study. <i>J Microbiol Immunol Infect.</i> 2016; 49: 430–435 [8]	Парентеральне харчування і внутрішньовенні крововиливи були незалежно пов'язані з частотою інфекцій кровотоку
Hoffman, M.A., Snowden, J.N., Simonsen, K.A., Nenninger, T.M., Lyden, E.R., and Anderson-Berry, A.L. Neonatal late-onset sepsis following peripherally inserted central catheter removal: association with antibiotic use and adverse line events. <i>J Infus Nurs.</i> 2015; 38: 129–134 [69]	Ретроспективне когортне дослідження дітей відділень інтенсивної терапії з периферично встановленими центральними катетерами показало, що факт видалення катетера внаслідок несприятливих обставин корелює з розвитком ПНС, а використання антибіотиків перед видаленням не знижує ризик сепсису

ду. Повідомляють про частоту від 1–5 до 49–170 випадків сепсису на 1000 живонароджених.

ПНС – це, насамперед, «інфекція, пов'язана з наданням медичної допомоги», ризик розвитку якої зворотно пропорційний гестаційному вікові (ГВ) і масі при народженні. Згідно даних, представлених в оглядах Cortese F. та співавт. (2016), Stoll BJ та співавт. (2002) частота ПНС серед новонароджених з ГВ 34–37 тиж. становить 6–10%, а при ГВ <25 тиж. – 46% [2, 5].

### Фактори ризику ПНС

Отже, найважливіші фактори ризику ПНС – недоношеність і низька маса при народженні, які обумовлюють наявність імунної дисфункції та відсутність трансплацентарно набутих материнських IgG антитіл [1, 2]. Фактором ризику ПНС є необхідність тривалого інтенсивного лікування новонароджених дітей: інтубація ендотрахеї, тривалий внутрішньовенний доступ та інші інвазивні процедури, які надають інфекційне навантаження, забезпечують портали для входу інфекції або послаблюють бар'єрні механізми (табл. 1) [1, 2]. Джерелами для інфікування є персонал лікарні, члени сім'ї, забруднене обладнання. Забруднення рук є найвагомішим чинником постнатальних інфекцій у немовлят [1, 2]. Нижчий рівень 25-гідроксिवітаміну D пов'язаний з раннім початком неонатального сепсису [6].

### Мікроорганізми-збудники

Згідно даних Stoll BJ та співавт. (2002) 70% випадків ПНС були обумовлені грампозитивними мікроорганізмами

(серед них *Coagulase negative staphylococci* (CoNS) в 48%), грамнегативними збудниками в 18% випадків, і грибкова інфекція мала місце у 12% випадків [5].

Дані досліджень, проведених у Великобританії в 2006–2008 рр. (*NeonIN Surveillance Network*), показали, що грампозитивні мікроорганізми складають 70% серед збудників сепсису, грамнегативні – 25% і гриби – 5%. Серед грампозитивних мікроорганізмів *Coagulase negative staphylococci* відповідали за 42% інфекцій, *Staphylococcus aureus* – 10%, *Enterococci* – 9%, *Group B streptococcal* – 5%, а інші – 4%. Серед грамнегативних збудників *E. coli* складала 8%, *Klebsiella spp.* – 5%, *Enterobacter spp.* – 5%, *Pseudomonas spp.* – 3% і інші організми – 4%. *Candida spp.* була відповідальна за всі грибкові інфекції [3, 10].

Слід відмітити, що поширеність патогенних мікроорганізмів значно відрізняється серед різних країн з помітним вищим ризиком грамнегативних інфекцій в районах з недостатніми ресурсами [1, 11]. Неонатальні дослідження *NICHD Neonatal Research Network*, ([neonatal.rti.org](http://neonatal.rti.org)), які вивчали епідеміологію неонатальних інфекцій серед тисяч новонароджених з ДММТ, показали, що хоча серед збудників ПНС й переважали грампозитивні мікроорганізми, смертність дітей від інвазивного кандидозу і грамнегативних інфекцій була у 2–3 рази вищою, ніж від грампозитивних інфекцій [3, 5].

### Клінічні симптоми

Клінічні прояви можуть мати діапазон від субклінічної інфекції до серйозних

симптомів хвороби. Типові початкові клінічні ознаки та симптоми інфекції у новонароджених представлені у табл. 2.

Початкові симптоми можуть бути нечисленними і включати апное або тахіпное з ретракцією, кректання/стогін, тахікардію. Пізніші ускладнення сепсису представлені респіраторними порушеннями, легеневою гіпертензією, серцевою недостатністю, шоком, нирковою недостатністю, дисфункцією печінки, набряком мозку, тромбозами, крововиливами в наднирники або недостатністю наднирників, дисфункцією кісткового мозку (нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія), дисемінованою внутрішньосудинною коагуляцією [1].

Патологічними процесами, які, з одного боку, підвищують ризик розвитку сепсису, а з іншого, можуть імітувати його ознаки, є вроджені вади розвитку, хвороби дихальних шляхів (респіраторний дистресс-синдром, аспірація), некритизуючий ентероколіт, метаболічні захворювання (наприклад, галактоземія) [1].

### Додаткова діагностика

Методи додаткової діагностики включають: мікробіологічні дослідження біологічних зразків (кров, сеча, ліквор, тощо); дослідження рівня запальних біомаркерів сироватки крові (реагенти гострої фази, зміни в аналізах крові, запальні цитокіни); ідентифікацію збудника за допомогою методів молекулярної генетики (ампліфікація цільових фрагментів ДНК/РНК) (табл. 3).

Традиційно неонатальний сепсис повинен бути лабораторно підтверджений шляхом виділення збудника зі стерильних в нормі середовищ організму (кров, ліквор, сеча, плевральна рідина, тощо). Щоб оптимізувати діагностику, зразки повинні бути адекватного об'єму (для культур крові мінімум 0,5–1 мл, бажано отриманих з двох різних локусів), асептично отримані. При використанні різних венозних доступів, культури крові ідеально було б одержати одночасно і з периферичного, і з центрального катетера (для диференціації «периферичної бактеріємії» і катетер-пов'язаних інфекцій крові) [1, 12].

Ідентифікація збудника за допомогою методів молекулярної генетики (ампліфікація цільових фрагментів ДНК/РНК) є надзвичайно чутливою і швидкою технікою, для якої достатньо зразка невеликого об'єму. Але можливою є помилкова ідентифікація в якості збудника технічного бактеріального забруднення.

## Діагностичні алгоритми

Експертні групи намагалися розробити алгоритми діагностики ПНС шляхом включення різних комбінацій параметрів клінічного огляду, маркерів запальної відповіді та лабораторних досліджень, але діагностика не була надійною. У дослідженні, яке включало 113 дітей і проводилось у п'яти європейських країнах, прогностична цінність критеріїв для виявлення підтвердженого мікробіологічно ПНС склала 61% [13].

## Антибактеріальна терапія – емпірична терапія ПНС

Хоча бажано отримати культури крові перед початком лікування, анти-

мікробна терапія у дітей з проявами сепсису чи септичного шоку не повинна затримуватись для збору аналізів.

По-перше, слід враховувати наявні дані досліджень. Нозокоміальні захворювання у недоношених новонароджених, обумовлені *Coagulase negative staphylococci*, як зазначалось раніше, є відносно поширеними у неонатальних відділеннях країн з високим рівнем доходу, вони пов'язані з довгостроковими порушенням неврологічного розвитку. Але інфекції, викликані грамнегативними бактеріями, обумовлюють значно вищий рівень смертності.

Тож у якості емпіричної терапії першої лінії рекомендують використовувати ванкоміцин і аміноглікозид (тривалість лікування залежить від збудника та клінічних проявів). Емпіричний вибір ванкоміцину обумовлюється тим, що переважна більшість ізолятів *Coagulase negative staphylococci* є стійкими до бета-лактамних агентів, включаючи пеніциліназостійкі пеніциліни. Комбінація з використанням аміноглікозиду має переваги через менший ризик формування резистентності [1, 2, 14].

По-друге, при виборі препаратів для емпіричної терапії слід керуватись даними мікробного моніторингу відділень (форми мікроорганізмів, їх резистентність). Тож, альтернативу глікопептиду визначають на підставі місцевих епідеміологічних даних та особливостей клінічного перебігу інфекції [1, 2, 14]. Слід передбачити:

- доцільність використання цефалоспоринів за наявності менінгіту;
- мати на увазі потребу призначення карбапенемів, якщо дитина нещодавно отримувала цефалоспорины 3-ї генерації;

- призначення протигрибкових препаратів профілактично (внутрішньовенно) дітям з масою тіла <1500 г [1, 2, 14].

Неонатологи є одними з найбільших споживачів ванкоміцину, і, цілком можливо, що більша частина цього використання недоцільна. З виникненням резистентності до ванкоміцину серед метицилін-резистентних стафілококів (MRSA) та виділенням *Enterococcus faecium* з його відомими зв'язками з попереднім використанням ванкоміцину (ванкоміцин-стійкі ентерококи) стало важливим зменшити використання ванкоміцину. Деякі дослідження у Північній Америці та Європі показали, що зменшення використання ванкоміцину можна досягти безпечно без змін у летальності, тривалості бактеріємії або частоті ускладнень, пов'язаних з ПНС [15, 16, 17].

Romanelli et al. (2016) продемонстрували, що можна зменшити емпіричне застосування ванкоміцину у дітей з ДММТ [17]. В ОІТН з високою поширеністю *Coagulase negative staphylococci* та низьким рівнем захворювання MRSA автори порівнювали нозокоміальні інфекції серед дітей з високим ступенем ризику (ДММТ, наявність центрального венозного катетера, використання механічної вентиляції, операції та лікування з антимікробними препаратами) протягом двох періодів:

- періоду січень 2011 р. – грудень 2012 р., коли ванкоміцин був використаний для емпіричної терапії можливого пізнього сепсису;
- періоду січень 2013 р. – грудень 2014 р., коли оксацилін був препаратом вибору.

Протягом періоду лікування оксациліном відбулось значне зниження числа

## Табл. 2. Початкові ознаки та симптоми інфекції у новонароджених

Shane A. L, Sanchez P. J, Stoll B. J. Neonatal sepsis. Lancet 2017; 390: 1770–80. <http://dx.doi.org/10.1016/>

Загальні симптоми	Підвищення, нестабільність температури, «поганий вигляд дитини», набряки
Шлунково-кишковий тракт	Здуття живота, непереносимість годування, блювота, діарея, гепатомегалія
Дихальна система	Дихальний дистрес: апное, задишка, тахіпное, ретракції, кректання/стогін, ціаноз
Ниркова система	Олігурія
Серцево-судинна система	Холодна шкіра, погана перфузія з блідістю та строкатою шкірою, тахікардія, гіпотензія, брадикардія
ЦНС	Подразливість, летаргія, тремор, судороги, гіпорексія, гіпотонія, патологічний рефлекс Моро, нерегулярне дихання, виповнене тім'ячко, плач високого тембру
Система кровотворення	Жовтяниця, спленомегалія, блідість, петехії, пурпура, кровотеча



**Табл. 3. Культуруобґрунтована і культуронезалежна діагностика неонатального сепсису**

Shane A. L, Sanchez P. J, Stoll B. J. Neonatal sepsis. Lancet 2017; 390: 1770–80. <http://dx.doi.org/10.1016/>

Параметр	Вид	Оптимальні умови для збору зразків	Діагностична значимість
<b>Культуруобґрунтована діагностика</b>			
Кров	Культура	0,5–1 мл крові з двох локацій під час розвитку симптомів	Золотий стандарт виявлення бактеріємії
Ліквор	Культура	Якщо клінічно доцільно, дослідження >1 мл ліквора	Оптимізація антимікробної терапії (деякі організми можуть бути виявлені тільки в лікворі)
Сеча	Культура	>1 мл сечі	Потенційні вигоди дослідження для ПНС (немає діагностичної користі для раннього неонатального сепсису)
Аспірат трахеї	Культура	При підозрі на інфекцію нижніх дихальних шляхів	Зазвичай відображається колонізація
<b>Культуронезалежна діагностика</b>			
Імунна функція	MHC II та TNF $\alpha$	Наукові дослідження, оцінюється для клінічного застосування	Обидва параметри зменшені при хоріоамніоніті та сепсисі
Нейтрофільні індекси	Нейтропенія Абсолютна кількість нейтрофілів  Абсолютна кількість незрілих нейтрофілів	Оцінюються через 12 годин після народження з урахуванням гестаційного віку, календарного віку, методу розродження, проби артеріальної чи венозної крові  Незважаючи на обмежену чутливість, співвідношення кількості незрілих нейтрофілів до їх загальної кількості 0,2 або більше є підставою для діагностики бактеріальної інфекції	Нейтропенія має більше діагностичне значення, ніж лейкоцитоз
Нейтрофільні маркери	CD64	Збільшення протягом 24 годин після зараження, дослідження вимагає 50 мкл крові	Оптимальна чутливість для рівня 2,38–3,62. Специфічні для раннього неонатального сепсису
Кількість тромбоцитів	Тромбоцитопенія і тромбоцитоз	Тромбоцитопенія виявляється після появи клінічних проявів, як правило, через >72 годин після початку інфекції	Тромбоцитопенія є пізньою ознакою інфекції. Асоціюється з грибковою інфекцією
Цитоз ліквора	Лейкоцити в лікворі  Білок  Глюкоза	В нормі 3-10 клітин на мм <sup>3</sup> , верхня межа – 14–20 клітин/мм <sup>3</sup> Доношені <1,0–1,59 г/л; недоношені <2,09 г/л 70–80% від рівня крові	Кількість лейкоцитів може бути нормальною, незважаючи на наявність бактеріологічно доведеного менінгіту. Підвищення рівня білка і низький рівень глюкози є характерними для бактеріального менінгіту. Збільшення рівня білка асоціюється з грибковим менінгітом
Реагент гострої фази С-реактивний протеїн	СРБ	Оцінюється через 8–24 год. після ініціації інфекційного процесу	Висока негативна прогностична цінність. Відсутність відхилень при повторних вимірах підтримує рішення щодо припинення антибактеріальної терапії
Реагент гострої фази – прокальцитонін	Прокальцитонін	Прокальцитонін оцінюють через 2–12 годин після ініціації інфекційного процесу	Краща чутливість, але менша специфічність, ніж СРБ

інфекцій, викликаних *Staphylococcus aureus* ( $p=0,008$ ), а також зниження частоти смертей, пов'язаних з інфекцією *S. aureus*. Істотних змін у поширеності грамнегативних бактеріальних або грибкових інфекцій не відбулося. Не спостерігалось достовірного збільшення пов'язаної з *Coagulase negative staphylococci* захворюваності та смертності [17].

Karłowicz M. G., et al. (2000) пов'язували попереднє емпіричне використання ванкоміцину з наступним розвитком грам негативного сепсису [18].

### Антибактеріальна терапія – спрямована терапія

Після виявлення збудників і отримання відомостей про їх резистентність, а також з урахуванням локусів інфекції, обираються найбільш відповідні антимікробні препарати (тривалість лікування варіюється від 7 до 21 днів). Лікування припиняється тоді, коли патоген не ідентифікується, не спостерігається жодних ознак і симптомів інфекції [19].

### Додаткова терапія

Три рандомізовані контрольовані дослідження, що порівнювали ефективність переливання гранулоцитів і плацебо у 44 немовлят з неонатальним сепсисом, не показали зниження смертності [3, 19].

Рекомбінантні гранулоцитарні фактори (G-CSF і GM-CSF) стимулюють функцію нейтрофілів, однак не запобігають виникненню інфекцій і не зменшують інфекційну летальність, тому клінічне застосування їх не рекомендується ні з метою профілактики, ні для лікування інфекцій у новонароджених [3, 20].

Collaborative Group INIS продемонструвала, що інфузії полівалентного імуноглобуліну G не впливають на короткострокову та довгострокову захворюваність або смертність новонароджених із сепсисом. Проте окремий аналіз результатів лікування підгрупи немовлят з ГВ 26–29 тиж. у цьому дослідженні показав, що використання внутрішньовенних імуноглобулінів у таких дітей вірогідно зменшувало ризик смерті або важкої інвалідності до досягнення віку 2 років (відносний ризик [BP] – 0,86; 95% ДІ: 0,76–0,98) [3, 14, 21].

Кокранівський огляд десяти рандомізованих контрольованих досліджень вважає, що все ще є недостатньо доказів для підтримки рекомендацій використання внутрішньовенних імуноглобулінів для запобігання смерті новонароджених з клінічним чи бактеріологічно підтвердженим сепсисом [3, 22].

Два рандомізовані контрольовані дослідження за участю 140 новонароджених показали поліпшення виживання серед дітей, які мали бактеріологічно підтверджений сепсис і отримали пентоксифілін. Але необхідні додаткові великомасштабні дослідження, щоб підтвердити цю потенційну вигоду [3, 23].

**NB!** Неонатальний сепсис продовжує залишатися важливою причиною захворюваності та смертності новонароджених у всьому світі

### Стратегії запобігання нозокоміальним інфекціям

В якості стратегій профілактики нозокоміальних інфекцій у новонароджених вказують: використання пробіотиків (доведена ефективність), лактоферину (попередні дані дозволяють припустити, що биачий лактоферин у поєднанні з пробіотиками може зменшити частоту ПНС), антистафілококові моноклональні антитіла (не доведена ефективність) [3]. *Dermyshe E.* та співавт. (2017) опублікували результати досліджень новонароджених дітей (4042 дитини отримували пробіотики і 3945 – група контролю), згідно яких частота пізнього неонатального сепсису при призначенні пробіотиків знижувалась на 12% (відносний ризик [BP] 0,88, 95% ДІ 0,80–0,97,  $p=0,01$ ) [24].

Стратегії запобігання нозокоміальним інфекціям включають покращення гігієни рук персоналу, оптимізацію штату та екологічного дизайну неонатальних відділень, ранній початок годування грудним молоком, ретельний догляд за шкірою, обмежене використання інвазивних пристроїв, уніфіковані практики (стандартизація процесів) використання внутрішньосудинних катетерів [3, 25, 26].

Практика використання антимікробних препаратів в неонатальних відділеннях впливає на типи мікро-

організмів, відповідальних за неонатальний сепсис, та їх резистентність. Тож, стратегії запобігання нозокоміальним інфекціям потребують оптимізації інфекційного контролю відділень та заходів запобігання формуванню резистентності мікроорганізмів (наприклад, моніторингу тривалості використання антибіотиків) [3].

### Довгострокові ризики неонатального сепсису

Діти, які що вижили після неонатального сепсису, мають ризик порушення неврологічного розвитку. Доведено, що постнатальні інфекції обумов-

люють ушкодження білої речовини мозку. У 13% немовлят з ГВ <34 тижнів, які мали епізод сепсису, виявляли такі ушкодження (в порівнянні з 4,7% (відносний ризик [BP] – 3,2; 95% ДІ: 0,8–11,8) тих, які не мали задокументованого епізоду неонатального сепсису). У 36,4% немовлят, які мали кілька епізодів сепсису, виявляли докази ушкодження білої речовини (в порівнянні з 5% (відносний ризик [BP] – 10,9; 95% ДІ: 2,5–47,6) немовлят, які мали 1 епізод сепсису або не мали його). Доведено, що сепсис підвищує ризик розвитку церебрального паралічу (відносний ризик [BP] – 3,23 [95% ДІ: 1,23–8,48],  $p=0,017$ ) [3, 27–30].

### Для підсумку

Неонатальний сепсис продовжує залишатися важливою причиною захворюваності та смертності новонароджених у всьому світі. Причинами вважають відсутність адекватних профілактичних та терапевтичних стратегій в умовах країн з низьким рівнем доходів та збільшення виживання глибоко недоношених новонароджених і їх тривале перебування в неонатальних відділеннях в країнах з високим рівнем доходів [2].

Повний перелік літератури знаходиться у редакції.

